

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

**2 249 656**

(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 73 39603**

(54) Nouveaux dérivés de l'aminothiocabonyl-3 phényl-5 oxazolidine-1,3 one-2, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

(51) Classification internationale (Int. Cl.<sup>2</sup>). A 61 K 27/00; C 07 D 85/28, 99/02.

(22) Date de dépôt ..... 7 novembre 1973, à 16 h 3 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 22 du 30-5-1975.

(71) Déposant : Société anonyme dite : DELALANDE S.A., résidant en France.

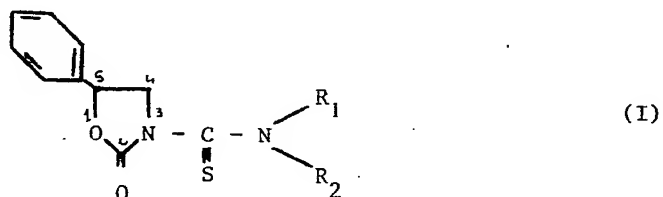
(72) Invention de : Claude Fauran, Colette Douzon, Guy Raynaud et Yves Bailly.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Malémont, 103, rue de Miromesnil, 75008 Paris.

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de l'aminothio-carbonyl-3 phényl-5 oxazolidine-1,3 one-2, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

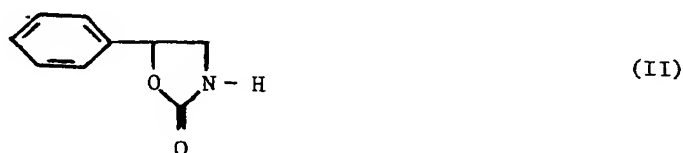
Les nouveaux dérivés selon l'invention répondent à la formule générale I :



10 dans laquelle le symbole  $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array}$  désigne :

- soit un groupement amino secondaire dans lequel le radical  $\text{R}_1$  représente un noyau phényl ou un radical alkyl contenant au plus quatre atomes de carbone,  $\text{R}_2$  représentant l'hydrogène,
- soit un radical morpholino.

Le procédé selon l'invention consiste à condenser la phényl-5 oxazolidine-1,3 one-2 de formule II :



25 ou éventuellement son sel de sodium, sur un dérivé thiocarbonylé choisi parmi :

les isothiocyanates répondant à la formule III :



où  $\text{R}'_1$  représente soit un noyau phényl, soit un radical alkyl contenant au plus quatre atomes de carbone, et

les chlorures de thiocarbamyles N-substitués répondant à la formule IV :



35 où  $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array}$  prend l'une des significations indiquées dans la formule I.

Dans un mode de mise en oeuvre du procédé selon l'invention, on fait réagir le composé de formule II sur un composé de formule III.

40 Dans un autre mode de mise en oeuvre de ce procédé, on prépare le sel

de sodium de la phényl-5 oxazolidine-1,3 one-2 de formule II, par action du sodium métallique sur l'oxazolidinone en solution dans le toluène à ébullition, puis condense ce sel sur un chlorure de thiocarbamyl N-substitué répondant à la formule IV.

- 5 Les préparations suivantes sont données à titre d'exemples pour illustrer l'invention.

EXEMPLE 1 : méthylaminothiocarbonyl-3 phényl-5 oxazolidine-1,3 one-2

numéro de code : 72 828

- Un mélange de 0,1 mole (16 g) de phényl-5 oxazolidine-1,3 one-2, de  
10 0,1 mole (8 g) d'isothiocyanate de méthyle et de 1 ml de triéthylamine est porté à 140° C. Le produit brut obtenu est purifié par recristallisation dans 25 ml d'alcool absolu.

. Point de fusion : 126° C

. Rendement : 59 %

- 15 . Formule brute :  $C_{11}H_{12}N_2O_2S$

. Analyse élémentaire :

	C	H	N
Calculé (%)	55,91	5,12	11,85
20 Trouvé (%)	55,96	5,19	11,76

EXEMPLE 2 : morpholinothiocarbonyl-3 phényl-5 oxazolidine-1,3 one-2

numéro de code : 72 685

- 25 . 1ère étape : Sel de sodium de la phényl-5 oxazolidine-1,3 one-2

A une suspension de 0,21 atome-gramme (4,9 g) de sodium en billes dans 600 ml de toluène anhydre à 100° C, on ajoute 0,2 mole (33 g) d'oxazolidine-1,3 one-2 dissous dans 60 ml de toluène anhydre. On maintient à ébullition pendant 2 heures et demie.

- 30 . 2ème étape : morpholinothiocarbonyl-3 phényl-5 oxazolidine-1,3 one-2

- On ajoute à la solution de sel de sodium de la phényl-5 oxazolidine-1,3 one-2 dans le toluène, du chlorure de morpholinothiocarbamyl préparé à partir de 0,5 mole (44 g) de morpholine et de 0,3 mole (35 g) de thiophosgène dans le toluène. Après 1 heure et demie d'ébullition, on refroidit et lave la solution  
35 toluénique avec 500 ml d'eau, puis successivement avec une solution d'acide chlorhydrique à 5 % et une solution saturée de bicarbonate de sodium. Après évaporation du solvant, le produit brut obtenu est purifié par double recristallisation dans l'alcool absolu.

. Point de fusion : 142° C

- 40 . Rendement : 40 %

- . Formule brute :  $C_{14}H_{16}N_2O_3S$   
. Analyse élémentaire :

5

	C	H	N
Calculé (%)	57,51	5,52	9,58
Trouvé (%)	57,53	5,44	9,70

Les dérivés de formule I, répertoriés dans le tableau I suivant  
10 ont été préparés par l'un des modes opératoires décrits ci-dessus.

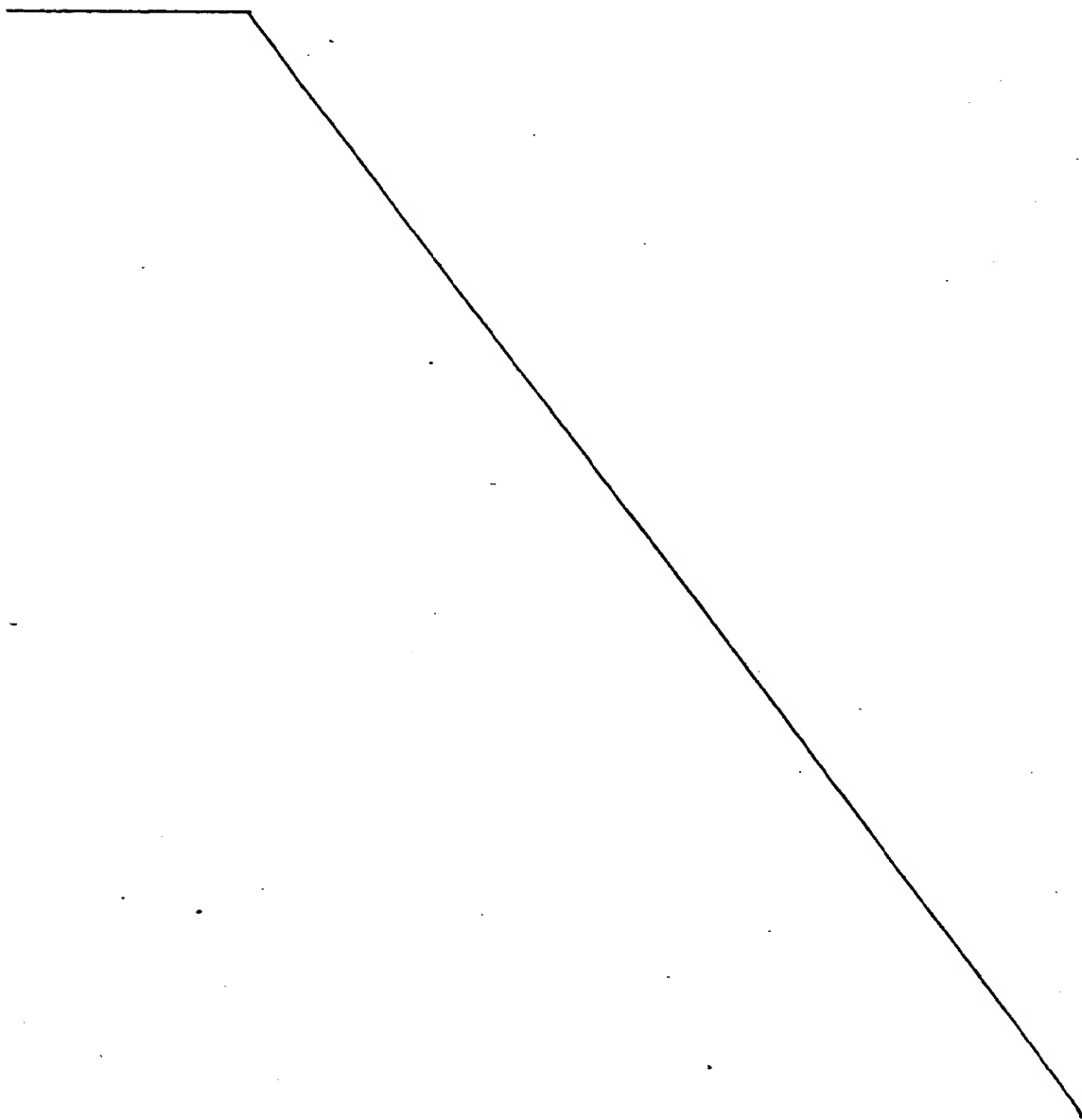
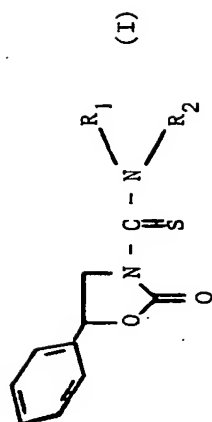


TABLEAU I



Numéro de code	R <sub>1</sub> -N R <sub>2</sub>	Formule brute	Poids molé- culaire	Point de fusion (°C)	Rendement (%)	Analyse élémentaire					
						Calculé (%)			Trouvé (%)		
						C	H	N	C	H	N
72 739		C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	278,37	66	32	60,40	6,52	10,06	60,58	6,65	10,13
72 843		C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	298,35	112	15	64,41	4,73	9,39	64,50	4,80	9,23

Les dérivés de formule I ont été étudiés chez l'animal de laboratoire et ont montré des propriétés antibronchoconstrictrices et anticholinergiques, diurétiques, analgésiques, analeptiques cardiaques, anticonvulsivantes et myorelaxantes, antiinflammatoires.

5 1°) Propriétés antibronchoconstrictrices et anticholinergiques

Injectés par voie intraduodénale, les dérivés de formule I sont capables de s'opposer à la bronchoconstriction provoquée chez le cobaye par l'injection intraveineuse d'acétylcholine et évaluée selon la méthode de Konzett.

Ainsi, l'administration chez le cobaye de 100 mg/kg/i.d. du dérivé de  
10 numéro de code 72 685 permet d'inhiber de 90 % la bronchoconstriction.

2°) Propriétés diurétiques

Les dérivés de formule I, administrés par voie orale chez la souris  
simultanément avec un volume de 1 ml de soluté isotonique de chlorure de sodium  
par 25 g de poids corporel, sont capables de provoquer une augmentation du  
15 volume d'urine émis par rapport à des témoins, ce volume étant mesuré pendant  
les 6 heures qui suivent l'administration.

A titre d'exemple, l'administration de 25 mg/kg/p.o. du dérivé de numéro  
de code 72 685 entraîne une augmentation de l'élimination urinaire de 50 %.

3°) Propriétés analgésiques

20 Les dérivés de formule I, administrés par voie orale chez la souris, sont  
capables de réduire le nombre des étirements douloureux consécutifs à l'injec-  
tion intrapéritonéale de phénylbenzoquinone.

Ainsi, par administration de 100 mg/kg/p.o. du dérivé de numéro de code  
72 685, on observe une diminution de 55 % du nombre des étirements douloureux.

25 4°) Propriétés analeptiques cardiaques

Ces propriétés se traduisent par une augmentation de l'amplitude des  
battements (action inotrope positive) sur le coeur isolé de cobaye maintenu en  
survie par un milieu et des conditions expérimentales appropriés.

A titre d'exemple, le dérivé de numéro de code 72 843 présente une  
30 action inotrope positive à la concentration de 1 µg/ml.

5°) Propriétés anticonvulsivantes et myorelaxantes

Les dérivés de formule I, administrés préventivement par voie orale chez  
la souris, réduisent la mortalité provoquée par l'injection sous cutanée de  
strychnine.

35 A titre d'exemples, on obtient vis-à-vis de la léthalité due à la  
strychnine, une protection égale à 60 % par administration de 100 mg/kg/p.o. du  
dérivé de numéro de code 72 843 ou 72 739.

6°) Propriétés antiinflammatoires

Ces propriétés se traduisent par une diminution, à la suite de l'adminis-  
40 tration orale des dérivés de formule I, de l'œdème local provoqué chez le rat

par l'injection sous plantaire d'un agent phlogogène tel la carraghénine.

Ainsi, l'administration de 25 mg/kg/p.o. des dérivés de numéros de code 72 828 et 72 739 entraîne une réduction de l'oedème sous plantaire de 25 % et 40 % respectivement.

- 5 Par ailleurs, les dérivés de formule I sont peu toxiques, puisqu'on n'observe aucun cas de mortalité consécutif à l'administration de 2000 mg/kg/p.o. de ces dérivés.

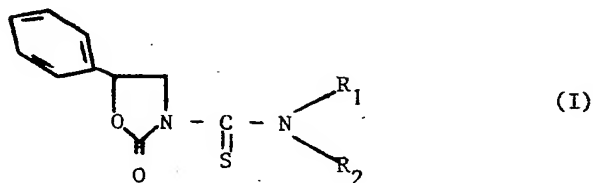
- 10 Il en résulte que, pour les dérivés de formule I, l'écart entre les doses pharmacologiquement actives citées ci-dessus et les doses léthales est suffisant pour permettre l'application de ces dérivés en thérapeutique.

Les dérivés de formule I sont indiqués dans le traitement des spasmes viscéraux, de l'asthme, des ulcères gastro-duodénaux, des douleurs inflammatoires et d'origines diverses, de l'oedème, de l'épilepsie, des contractures et des insuffisances cardiaques.

- 15 Ils seront administrés par voie orale sous forme de comprimés, dragées, gélules contenant 30 à 300 mg de principe actif (2 à 6 par jour), par voie parentérale sous forme d'ampoules injectables contenant 5 à 50 mg de principe actif (1 à 3 par jour) et par voie rectale sous forme de suppositoires contenant 30 à 300 mg de principe actif (1 à 3 par jour).

# REVENDICATIONS

1.- A titre de produits industriels nouveaux, les dérivés de l'amino-thiocarbonyl-3 phényl-5 oxazolidine-1,3 one-2 répondant à la formule générale I :



10

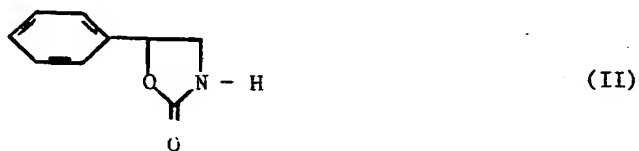
dans laquelle le symbole  $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}_2 \end{array}$  désigne :

- . soit un groupement amino secondaire dans lequel le radical  $\text{R}_1$  représente un noyau phényl ou un radical alkyl contenant au plus quatre atomes de carbone,  $\text{R}_2$  représentant l'hydrogène,
- . soit un radical morpholino.

2.- Dérivés selon la revendication 1, dans lesquels le symbole  $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}_2 \end{array}$  représente un groupement choisi parmi les suivants : N-méthylamino et N-(n.butyl) amino.

3.- A titre de médicaments, plus particulièrement utilisables dans le traitement des spasmes viscéraux, de l'asthme, des ulcères gastro-duodénaux, des douleurs inflammatoires et d'origines diverses, de l'oedème, de l'épilepsie, des contractures et des insuffisances cardiaques, les dérivés selon l'une des revendications 1 et 2.

4.- Procédé de préparation des dérivés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à condenser la phényl-5 oxazolidine-1,3 one-2 de formule II :



35

ou éventuellement son sel de sodium, sur un dérivé thiocarbonylé choisi parmi :

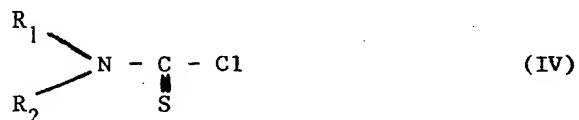
- . les isothiocyanates répondant à la formule III :



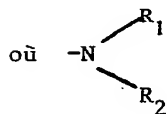
40 où  $\text{R}'_1$  représente soit un noyau phényl, soit un radical alkyl contenant au



- plus quatre atomes de carbone, et  
 . les chlorures de thiocarbamyles N-substitués répondant à la formule IV :



5



prend l'une des significations indiquées dans la formule I.

- 5.- Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'il consiste  
 10 à faire réagir le composé de formule II sur un composé de formule III.

- 6.- Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'il consiste  
 à préparer le sel de sodium de la phényl-5 oxazolidine-1,3 one-2 de formule II,  
 par action du sodium métallique sur l'oxazolidinone en solution dans le toluène  
 à ébullition, puis à condenser ce sel sur un chlorure de thiocarbamyl  
 15 N-substitué répondant à la formule IV.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**